

창원에서 유행한 백일해의 임상적 특징

장준원¹ · 강진한¹ · 최재원² · 이학성² · 마상혁²가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실¹, 창원파티마병원 소아과학교실²

Clinical Characteristics of Pertussis Epidemic in Changwon

Joon Weon Jang¹, Jin Han Kang¹, Jae Won Choi², Hak Sung Lee², Sang Hyuk Ma²¹Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, ²Department of Pediatrics, Changwon Fatima Hospital, Changwon, the Republic of Korea

Purpose: Pertussis can be prevented with a vaccine. Despite this, there have been an increasing number of cases worldwide, and also in Korea. This study aimed to investigate the epidemiology and clinical characteristics of the recent outbreak in the Changwon area.

Methods: Patients who visited Changwon Fatima Hospital from July 2015 to March 2016 with respiratory symptoms, including spasmodic cough, cough induced vomiting, inspiratory 'intake' sound (whooping), and a night-time cough for >1 week were included in this study. Respiratory specimens were collected from patients and a polymerase chain reaction (PCR) and detected anti-pertussis immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assay kit test were performed. Patients with underlying diseases, or those who had received a DTaP or Tdap vaccination in recent 1 year were excluded.

Results: Pertussis was diagnosed in 37 of 50 patients, two patients were positive according to the PCR, and 37 patients were positive according to serologic tests. The age distribution of the patients was 1 month to 15 years. After administering antibiotics, all patients recovered without complications.

Conclusions: A pertussis outbreak occurred in Changwon in 2015 and 2016. This data can provide the basis for further study on the epidemiology of pertussis in Korea.

Key Words: Whooping cough; Polymerase chain reaction; Enzyme-linked immunosorbent assay

서론

백일해는 *Bordetella* 속(genus)의 *Bordetella pertussis*에 의한 감염으로 발생하며, 소아 감염 질환 중 전염력이

가장 강한 질환 중 하나이다. 충분한 방어 면역이 없는 소아가 감염되면 아주 심한 경과를 보이고 사망에 이르기도 하는 질환이다. 부분 면역을 가졌거나 청소년, 성인이 감염이 되는 경우 무증상 감염으로부터 경한 임상 증상을 나타내거나 만성 기침으로 나타날 수 있으며, 기침 후 구토, 발작적인 기침, 야간 기침, 흡기 시 '흡' 소리(whooping)를 동반할 수도 있다¹⁾.

1940년대부터 전세포 백일해 백신(whole cell pertussis vaccine) 도입 후 급격히 줄어들었으나 아직도 높은 백신 접종률에 비하여 전 세계적으로 많은 환자의 발생과 함께 사망 환자의 보고가 있으며, 특히 1990년대에 들어서 높은 백신 접종률이 높은 선진국에서 백일해 유행의 발생

접수: 2016년 8월 10일

수정: 2016년 10월 19일

승인: 2016년 10월 27일

책임저자: 마상혁

창원파티마병원 소아청소년과

Tel: 055)270-1223, Fax: 055)265-7766

E-mail: pedma@naver.com

보고가 증가하기 시작하였고, 백신 접종을 충분히 하지 않는 영아들에서 발생하면서 사망 환자 보고가 있었다²⁾. 국내에서도 백일해는 백신 도입 후 급격히 줄어들었으나 2000년대 들어와서 환자의 보고가 증가하기 시작하였고 2012년에는 전라남도 기숙 고등학교에서 집단적으로 발생하였다. 최근에 보고된 국내에서 백일해 환자의 발생은 산발적인 경향을 보였고, 지역사회에서 집단 발병은 없었다³⁾.

2015년 창원 지역에서 2015년 6월에 백일해 환자가 발생한 후⁴⁾ 저자들은 지역사회에서 산발적인 발생이 있을 것으로 판단하고 호흡기 환자 중에서 백일해가 의심되었던 환자들을 대상으로 호흡기 검체를 이용한 중합연쇄반응 (polymerase chain reaction [PCR])과 혈청을 이용한 항체검사를 실시하여 확진된 환자들의 역학적인 특징과 임상 양상을 알아보려고 하였다.

방법

1. 대상

2015년 7월부터 2016년 3월까지 호흡기 증상을 주소로 창원파티마병원에 내원하는 환자 중 1주 이상의 기침으로 내원하는 환자에서 발작적인 기침, 기침 후 구토, 흡기 시 ‘흡’ 소리(whooping), 야간 기침 등이 동반된 환자들, 2주 이상 기침을 하는 환자들을 대상으로 하였다. 만성 기도질환, 연하곤란, 위식도 역류증, 만성 폐질환 또는 심질환 등의 선행되는 질환이 있거나 생후 12개월 이상의 환자 중 최근 1년 사이에 DTaP 혹은 Tdap 백신 접종을 한 경우는 제외하였다⁵⁾. 이 연구는 창원파티마병원 임상시험위원회의 승인(16-13)을 받았다.

2. 검사 방법

대상 환자들은 문진, 신체검사, 혈액검사 및 흉부 방사선검사를 하였다. 백일해 검사를 위한 검체는 카테터를 이용하여 비강을 통해 약간의 식염수를 분무한 후, 비인두 흡인물을 채취하여 PCR검사와 혈청을 이용한 항백일해 항체검사(anti-pertussis IgG enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA] kit, IBL International GmbH, Hamburg, Germany)를 실시하였다. 혈청과 채취된 비인두 흡인물은 인산염완충식염수에 넣어 모두 -70℃에서 냉동 보관하였고, 분리된 혈청은 -70℃에서 냉동 보관 후 3일 내에 가톨릭대학 백신바이오연구소에 검체를 보내어 다음과 같이 실시하였다.

1) 배양검사

검체를 40 µg/mL cephalexin과 15% 탈섬유 말 혈액(defibrinated horse blood)을 포함한 숯 우무배지(charcoal agar, oxoid agar)에서 37℃의 호기 및 습윤 상태로 10일간 배양하였다⁶⁾.

2) ELISA 분석

면역학적 방법에서 양성 대조군은 kit 내 양성 혈청과 과거 연구자가 배양으로 확진된 환자의 혈청을 양성 대조, 음성으로 확인된 경우를 음성 대조 검체로 사용하였다. 제조사의 지침대로 24 EU/mL 이상이면 백일해 급성 감염으로 진단하였다⁷⁾.

3) PCR 분석

비강에서 추출한 검체로부터 QIAamp DNA minikit (Qiagen, Hilden, Germany)로 DNA를 추출하여 백일해 진단을 위해 insertion sequence (IS) 481을 표적으로 한 PCR법을 실시하였다. 이때 사용 시발체는 전방향 시발체로 IS481-1-GATTCAATAGGTTGTATGCATGGTT를, 후방향 시발체로 IS481-1-TTCAGGCACACAACTTGATGGCG를 사용하여 95℃에서 10분간 변성(denaturation)한 후 95℃에서 30초간 변성(denaturation), 65℃에서 45초간 풀림(annealing), 72℃에서 1분간 연장반응(extension)하는 열순환처리(thermocycling)를 30회 반복 실시하고 최종 PCR 결과물을 전기영동하여 분석하였다⁸⁾. 이때 백일해 표준 균주와 질병관리본부에서 분주 받은 백일해 확진 환자 검체를 양성 대조군으로, *Bordetella parapertussis*와 *Bordetella holmesii*를 음성 대조군으로 사용하였다.

3. 자료 분석

대상 환자들의 임상적 특징, 검사 결과를 분석하고 비모수적인 통계적 방법을 사용하였다. 각 변수는 중앙값(범위)으로 표시하였다. 통계분석은 SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결과

1. 환자들의 인구학적인 소견과 월별 환자 분포

연구 기간 동안 검사를 실시한 환자는 50명이었고 그중에서 백일해로 진단된 환자는 37명으로 연령은 생후 1개월부터 15세까지였으며, 남녀 각각 19명이었다(Fig. 1).

2015년 7월에 가장 많은 환자가 있었고 이후 점점 줄어드는 추세를 보였다(Fig. 2).

2. 발병과 백신 접종 간격

DPT 백신 접종을 하지 않은 생후 1개월 환자를 제외한 환자의 발병과 백신 접종 간격은 중앙값이 36개월(범위, 2-58개월)이었다.

3. 검사실 소견

배양검사에는 균은 분리되지 않았고 PCR에서는 생후 2개월, 5개월 환자에서 양성의 결과가 나왔다. 항체검사에서는 37명이 양성으로 나왔다. 백혈구 수의 중앙값은

8,227/mm³ (범위, 3,320-14,670/mm³)으로 백혈구는 대부분 정상범위였으며, 감별혈구계산에서는 중성구의 중앙값은 47.25% (범위, 16.9%-78.8%), 임파구의 중앙값은 40.16% (범위, 11.9%-66.9%)로 나타났다. 혈소판 수의 중앙값은 338,700 mm³ (범위, 198,000-468,700/mm³), C-반응단백(C-reactive protein)의 중앙값은 0.55 mg/dL (범위, 0.1-0.76 mg/dL)로 정상 범위에 있었다.

4. 흉부방사선검사

전체 환자에서 이상 소견이 없었다.

5. 임상 경과와 역학적인 특징

발열은 전체 환자에서 없었고, 발작적인 기침은 2예(5.2%)에서, 기침 후 구토는 8예(21%)에서, 흡기 시 ‘흡’ 소리(whooping)를 보였던 환자는 3예(7.8%)에서 관찰되었다. 생후 2개월, 5개월 환자는 입원 치료하였으나 중환자실 입원을 하지 않았고, 산소 공급도 받지 않았다. 나머지 35명의 환자는 외래에서 치료를 받았으며 모든 환자에서 항생제를 사용하였다. 환자들의 치료 전 평균 기침 기간은 중앙값 21일(범위, 7-60일)이었으며, 치료 시 항생제는 경구용 클래리스로마이신을 사용하였고, 사용 기간은 중앙값 10일(범위, 7-18일)이었다. 항생제 사용 후 전체 환자가 합병증 없이 회복되었다(Table 1). 가족 내 전파 2예가 있었으며, 2명의 9세 초등학교 학생의 경우 같은 학교에서 발생한 역학적인 특징이 있었으나 나머지 환자들은 창원 지역에서 골고루 분포하였다.

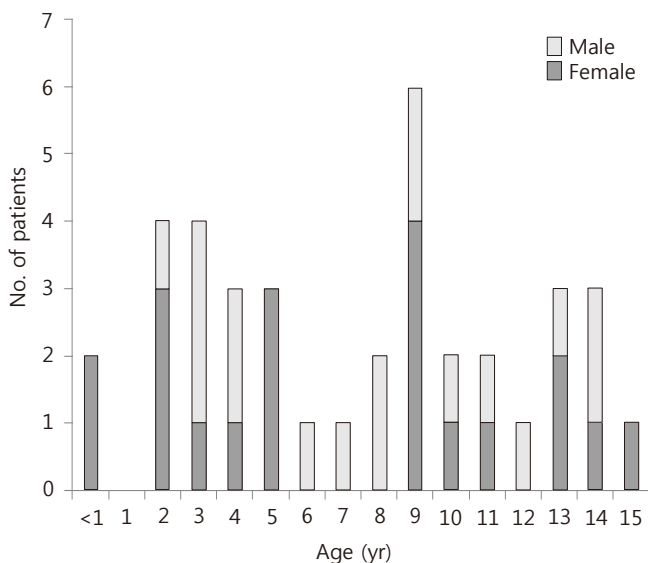


Fig. 1. Age and sex distribution of patients.

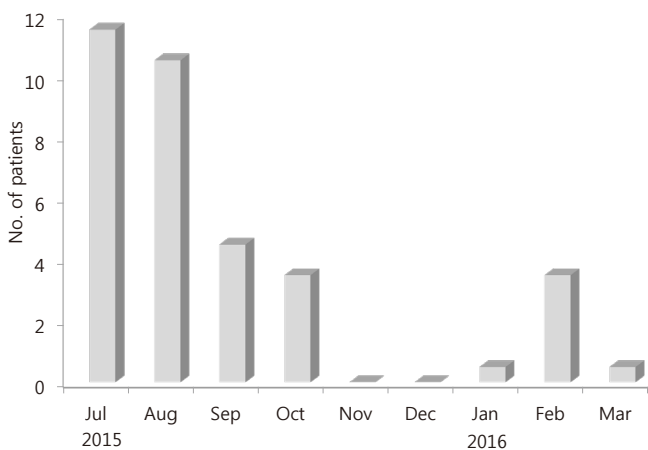


Fig. 2. Monthly distribution of patients with pertussis.

고찰

백일해는 전염성이 강한 호흡기 질환이지만 백신 도입 이후 환자가 급격히 줄어서 산발적인 발생만 국내에서 보고가 되었다³⁾. 2015년 창원 지역에서 환자가 발생하여⁴⁾ 환자들의 역학적인 특징과 임상 양상의 중증도, 국내에서

Table 1. Clinical Manifestations of Patients

Clinical manifestation	Total (n=38)
Paroxymal cough	2 (5.2)
Post-tussive vomiting	8 (21.8)
History of cough among family	2 (5.2)
History of contact with pertussis patient	2 (5.2)
Whooping	3 (7.8)

Values are presented as number (%).

보고가 없었던 지역사회 유행 등을 알아보기 위하여 본 연구를 전향적으로 실시하게 되었다. 연구 결과 환자들의 증상이 기존의 보고와는 달리 심하지 않았고, 지역사회 유행이 있었다는 것을 알 수 있었다.

전 세계적으로 백일해가 증가되는 이유는 시간이 지나면서 감소되는 면역원성의 감소(waning immunity), 백신 실패, 진단적인 기법의 발전으로 인한 환자 발견의 증가, 접종하지 않는 인구의 존재, 백일해균의 유전적 다형화(polymorphism) 등이 원인으로 제기되고 있으나 아직 확실한 근거는 밝혀지지 않았다⁹⁾. 미국에서는 2010년 캘리포니아에서, 2012년 캘리포니아 외 다른 주에서, 2014년 다시 캘리포니아에서 많은 백일해 환자가 발생하였는데 주 연령층은 영아와 14-16세이었다¹⁰⁻¹²⁾.

국내에서는 1954년 백일해 전세포를 이용한 백신 도입 후 백일해 환자가 줄어들다가 백신 부작용에 따른 접종률 감소로 인하여 환자가 증가하였다. 이후 1980년대에 들어서 백일해 부분세포를 이용한 백신을 도입한 후 환자가 급격히 감소하였다. 그러나 2000년대에 들어서 백일해 면역원성의 변화와 함께 환자가 증가하기 시작하였다^{3,13)}. 특히, 2009년부터 환자 발생이 과거에 비해 급격히 증가하였고, 집단 발생의 보고는 없지만 본 연구에서처럼 산발적인 환자의 발생이 있었던 것은 미국과 한국의 백일해 백신 접종 일정이 유사하므로 미국처럼 국내에서도 많은 환자 발생을 예상할 수 있다. 다만 전형적인 백일해 중증 감염 환자들의 보고는 많지 않았다.

질병관리본부에서 실시한 2009년 7월부터 2010년 9월까지 인후염 환자에서 수집한 호흡기 검체를 대상으로 백일해균 감염 실태 조사에서 분석 검체 1,533개 중 양성으로 확인된 검체는 28개로 전체 양성률은 1.8%이었다. 양성 검체 28개 중 기침 증상이 있는 검체는 27개(96.4%)로 대부분의 양성 검체는 기침 증상이 있는 환자로부터 유래된 것이었다¹⁴⁾. 기침이 심하지 않은 인후염 환자들을 대상으로 나온 결과이므로 국내의 많은 백일해 환자들의 증상은 심하지 않을 수도 있다는 것을 알 수 있다. Park 등¹⁵⁾이 2011년 7월부터 2012년 6월까지 전국 7개 병원에서 만성 기침으로 내원한 환자들을 대상으로 11세 이상의 환자의 비인두 검체를 이용하여 PCR검사를 실시한 결과 490명 환자 중 34명(6.9%)의 환자에서 PCR이 양성으로 나왔다. Lee 등¹⁶⁾이 실시한 1주 이상의 기침을 하는 11세 이상의 환자들을 대상으로 한 백일해 연구에서 총 대상 환자 310명 중 3명의 환자에서 균이 배양되었고, 10명의 환자의 검체에서 PCR이 양성으로 나왔으며, 76명의 환자에서는 혈청검사에서 양성으로 나왔다. Park 등¹⁵⁾과 Lee 등¹⁶⁾

이 실시한 두 연구의 결과를 보면 진단에서 배양, PCR, 항체검사 등을 동시에 다양하게 이용할 때 결과의 감수성을 높일 수 있음을 알 수 있고 우리나라의 청소년과 성인의 만성 기침 환자 중 상당수는 백일해 환자임을 알 수 있다. 이렇게 백일해 환자가 발생하는 이유는 백신 접종 후 방어 면역은 약 5-7년 동안에 걸쳐 감소하여 다시 감염될 수 있기 때문으로 추정된다. 감염이 되면 무증상 감염을 일으키거나 만성 기침 등의 비전형적인 임상 증상을 보이고, 지역사회에서 균을 전파 시킬 수 있어 많은 환자들의 발생이 있을 수 있는데 유행은 2-5년 주기로 나타날 수 있으며 계절의 영향을 받지 않는다¹⁷⁾. 본 연구 기간 동안 균이 배양되는 경우는 없었고, PCR에서는 2예만 양성으로 나왔는데 이는 내원하기 전의 항생제 사용, 검체 채취 시기, 채취 시 방법 등과 연관이 있을 것으로 추정된다¹⁸⁾.

국내에서 이루어진 연구 결과¹⁴⁻¹⁶⁾를 보면 백일해 환자의 보고가 늘어나고 있음을 알 수 있다. 따라서 청소년, 성인에서 만성 기침을 해서 내원하는 경우 백일해가 원인이 될 수 있음을 고려해야 할 것으로 사료된다.

백일해가 전 세계적으로 늘어가고 있지만 이는 임상적인 진단 기준에 따라서 보고율이 달라질 수 있으며, 실제 저평가, 낮은 보고율을 보인다고 알려져 있다¹⁹⁾. 연구군에 포함시키기 위한 첫 단계로 임상적인 진단을 함에 있어 1주 이상의 기침을 하면서 기침이 발작적인 양상을 보이는 환자, 기침 후 구토가 있었던 환자, 흡기 시 ‘흙’ 소리(whooping)를 보였던 환자, 야간 기침, 또는 2주 이상 기침이 있는 경우로 제한하였다. 이런 경우 무증상 감염, 증상이 가벼운 환자는 포함되지 않을 수 있다²⁰⁾. 전과 경로가 밝혀진 것은 형제간에 감염된 경우가 2예, 학교 내에서 감염된 경우가 1예가 있었고 나머지 환자들은 역학적인 특징을 찾을 수 없어 감염 경로를 알 수 없었고, 지역사회에 상당수의 환자가 있을 수 있음을 추측할 수 있었다. 이번 연구기간 동안 포함된 환자의 연령을 보면 1개월부터 15세까지 골고루 분포하였다. 이는 외국의 연구와는 다른 결과인데 이는 연구기간이 짧고 대상 환자수가 적어서 나타난 현상으로 추정할 수 있으나 향후 국내의 다른 지역에서 환자 발생 추이를 보아야 할 것이다. 그리고 이번 연구에서 11세 이상의 환자의 경우 Tdap 백신을 접종한 것이 아니라 Td 백신으로 추가 접종을 한 경우였다. 따라서 11-12세 사이의 소아들은 Td 백신이 아닌 Tdap 백신 접종을 적극적으로 권장해야 할 것이다. 백일해 환자들의 전형적인 증상은 카타르키에는 가벼운 상기도 감염의 증상을 보이다가 발작적인 기침을 보이고 회복기에 들어선다. 청소년과 성인에서 백일해에 감염이 되는 경우에 심한 발

작적인 기침 등을 보이는 전형적인 백일해의 임상 증상을 보이지 않고 무증상 감염, 만성 기침 등의 비전형적인 임상 양상을 보일 수 있다²⁰⁻²². 본 연구에 포함된 환자들의 임상 증상은 심하지 않아서 대부분 외래에서 치료할 수 있었고, 입원하여 치료하였던 생후 2개월, 5개월 환자들은 증상이 심하지 않아 일반병실에서 치료할 수 있었다. 2개월 환자는 DTaP 백신 접종력이 없었고, 5개월 환자는 1회의 DTaP 접종력이 있었다. 이는 백신을 접종한 환자들은 접종하지 않는 환자들에 비하여 임상 증상이 덜 심하며, 합병증도 적게 생긴다는 기존의 연구와는 차이가 있었다²³. 백일해균에 감염되어도 증상이 심하지 않는 것은 pertactin이 부족한 백일해균에 감염되면 증상이 덜 심하게 나타날 수도 있으며²⁴ 감염 시 비인두에 세균의 DNA 부하가 되는 양과 관계가 있다²⁵. 충분한 방어 면역이 부족할 것이라고 예상되는 환자들이 증상이 다른 연구에 비하여 경하게 지나가는 것에 대한 추가 연구가 필요할 것이다. 백일해 환자에서는 신체검사상 정상으로 나타나는데 이는 다른 호흡기 바이러스 감염과의 감별점이 될 수 있다²⁶.

대상 환자들의 신체검사는 정상이었다. 백일해 환자에서 백혈구 수치는 대부분 정상이나 감염 초기에 임파구가 증가되어 나타나기도 하는데 임파구수가 10,000/mm³ 이상이면 예후가 좋지 않다^{27,28}. 대상 환자들의 혈액검사에서 백혈구 수치는 정상 소견을 보였고 임파구 증가도 없어서 환자들의 임상 경과가 심하지 않았던 것으로 판단된다. 흉부 방사선검사는 대부분 정상 소견을 보이는데 본 연구의 대상 환자들의 흉부방사선검사도 전 환자가 이상 소견을 보이지 않았다.

백일해 진단에서 표준 방법은 균을 배양하는 것이지만 민감도가 매우 낮고, 배양 시기에 따라서 결과가 많이 달라질 수 있는데 증상 발현 2주까지는 배양검사, 4주까지는 PCR, 증상 발현 2-4주까지는 혈청검사를 이용할 수 있다²⁹. PCR은 1990년대 말 DTP 백신 접종률이 높은 나라에서 백일해가 다시 창궐하면서 백일해 배양 검사로 진단하는 것에 한계가 있고, 혈청학적 진단적 접근도 한계가 있어 이 방법이 2000년대 들어와서 백일해균의 유전적 다형화(pertussis polymorphysm)과 확진에 도움을 줄 수 있다는 견해가 있다. 이에 대한 적극적인 진단적 활용은 2005년 이후 국내에서도 적용되었고, 현재 전 세계적으로 확진적 진단 방법으로 합의가 이루어지고 있는 상태이다. 단일 항원에 대한 항체검사에서는 급성기와 회복기에 두 번의 검사를 통하여 항체가 증가되는 것을 확인하는 것이 좋으나 현실적으로 어려운 점이 있고, PCR을 동시에 같이하면 감수성을 높일 수 있다³⁰. 백일해 진단에서

증상이 시작된 후 2주 이상 경과되었다면 혈청을 이용하여 pertussis toxin의 IgG (anti-pertussis IgG) 항체를 측정하는 ELISA를 이용하여 진단하는 것이 좋다. 회복기 혈청을 얻는 것은 현실적으로 어려운 점이 있다. 연구자들이 사용한 ELISA kit는 anti-pertussis IgG ELISA kit로 pertussis toxin, filamentary haemagglutinine, lipopolysaccharides 항원을 입힌 것이다⁷. 검사의 감수성이 100%로 보고되었으나³¹ 진단에서 1회 검사에서 항체가 얼마 이상이면 급성기 감염으로 진단할 수 있느냐에 대한 것은 아직 논란의 여지가 있고, 국가마다 백일해 역학이 차이에 있어 이에 대한 표준화는 필요하다.

백일해에서 항생제 사용의 효과는 명확하지 않다. 백일해 치료에 있어서는 가벼운 상기도 감염 증상을 보이는 카타르기(1-2주)에 항생제를 사용하면 증상이 빨리 호전이 되나 그 이후에 사용하면 증상의 호전이 빨리 되지 않고 사망률 감소, 질병 경과의 변화, 중증의 합병증을 줄이는 데에 효과적이지 않다. 그러나 항생제를 사용함으로써 인후부에 세균을 줄이고 전파를 줄일 수는 있다³²⁻³⁴. 이번 연구 기간 동안의 환자들은 카타르기를 지난 환자들이었지만 항생제 사용 후 임상 증상이 빨리 좋아졌다. 이는 균의 감염 후 증상이 심하지 않는 것과 연관이 있을 것으로 생각되며 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

이번 연구의 한계는 단일 기관 연구이므로 지역의 역학의 특징을 반영하지 못하였다는 점과 진단 방법이 국내에서 아직 표준화되지 않았다는 것이다.

저자들은 짧은 연구 기간 동안 비교적 많은 백일해 환자를 진단하였으며, 소아의 다양한 연령층에서 발생함을 확인할 수 있었다. 지역 내에서 산발적으로 발생하였고, 단일 기관 연구이었기 때문에 역학적 특징은 찾지 못하였으며, 항생제 사용 후 합병증 없이 증상이 호전됨을 알 수 있었다. 추후에 지역사회에서 대규모 유행을 촉발할 수 있을 것으로 예상하며, 특히 충분한 방어 면역이 없는 소아들에게 감염이 되면 심각한 문제를 야기할 수 있으므로 국내 백일해 유행을 대비하는 새로운 감시 체계와 백신 정책이 필요하다고 생각된다.

References

1. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev 2005;18:326-82.

2. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals: pertussis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2016 Dec 23]. Available from: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/.
3. Choe YJ, Kim JW, Park YJ, Jung C, Bae GR. Burden of pertussis is underestimated in South Korea: a result from an active sentinel surveillance system. *Jpn J Infect Dis* 2014;67:230-2.
4. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Increased whooping cough, proper vaccination is important [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2012 [cited 2016 Dec 23]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/intro/CdcKrIntro0201.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0011&cid=64155>.
5. Zhang Q, Zheng H, Liu M, Han K, Shu J, Wu C, et al. The seroepidemiology of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in China: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2012;12:138.
6. Regan J, Lowe F. Enrichment medium for the isolation of *Bordetella*. *J Clin Microbiol* 1977;6:303-9.
7. IBL International GmbH. *Bordetella pertussis* IgG ELISA [Internet]. Hamburg: IBL International GmbH; c2015 [cited Dec 23]. Available from: http://www.ibl-international.com/media/catalog/product/R/E/RE56141_IFU_EU_en_Bordetella_IgG_ELISA_2013-05_sym4.pdf.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance and protocol for the use of real-time PCR in laboratory diagnosis of human infection with *Bordetella pertussis* or *Bordetella parapertussis*. Stockholm: ECDC, 2012.
9. Souder E, Long SS. Pertussis in the era of new strains of *Bordetella pertussis*. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:699-713.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic: Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:517-22.
11. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis* 2015;60:223-7.
12. Winter K, Glaser C, Watt J, Harriman K; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic: California, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:1129-32.
13. Choe YJ, Park YJ, Jung C, Bae GR, Lee DH. National pertussis surveillance in South Korea 1955-2011: epidemiological and clinical trends. *Int J Infect Dis* 2012;16:e850-4.
14. Jung SW. Epidemiologic properties of pertussis confirmed from pharyngitis patients. *Public Health Wkly Rep* 2011;4:237-40.
15. Park S, Lee SH, Seo KH, Shin KC, Park YB, Lee MG, et al. Epidemiological aspects of pertussis among adults and adolescents in a Korean outpatient setting: a multicenter, PCR-based study. *J Korean Med Sci* 2014;29:1232-9.
16. Lee SY, Han SB, Kang JH, Kim JS. Pertussis prevalence in Korean adolescents and adults with persistent cough. *J Korean Med Sci* 2015;30:988-90.
17. Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr* 1984;14:1-78.
18. Solano R, Crespo I, Fernandez MI, Valero C, Alvarez MI, Godoy P, et al. Underdetection and underreporting of pertussis in children attended in primary health care centers: Do surveillance systems require improvement? *Am J Infect Control* 2016;44:e251-6.
19. Cherry JD, Tan T, Wirsing von Konig CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, et al. Clinical definitions of pertussis: summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, February 2011. *Clin Infect Dis* 2012;54:1756-64.
20. Campins-Marti M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. *Vaccine* 2001;20:641-6.
21. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 Suppl):S25-34.
22. Rendi-Wagner P, Tobias J, Moerman L, Goren S, Bassal R, Green M, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in Israel: estimate of incidence of infection. *Vaccine* 2010;28:3285-90.
23. Narkeviciute I, Kavaliunaite E, Bernatoniene G, Eidukevicius R. Clinical presentation of pertussis in fully immunized children in Lithuania. *BMC Infect Dis* 2005;5:40.
24. Bodilis H, Guiso N. Virulence of pertactin-negative *Bordetella pertussis* isolates from infants, France. *Emerg Infect Dis* 2013;19:471-4.

25. Brotons P, de Paz HD, Toledo D, Villanova M, Plans P, Jordan I, et al. Differences in Bordetella pertussis DNA load according to clinical and epidemiological characteristics of patients with whooping cough. *J Infect* 2016;72:460-7.
26. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003;88:802-6.
27. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Dery P, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program: Active (IMPACT). *Clin Infect Dis* 1999;28:1238-43.
28. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000;26:1512-4.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis confirmation [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2015 [cited Dec 23]. Available from: <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>.
30. Andre P, Caro V, Njamkepo E, Wendelboe AM, Van Rie A, Guiso N. Comparison of serological and real-time PCR assays to diagnose Bordetella pertussis infection in 2007. *J Clin Microbiol* 2008;46:1672-7.
31. Riffelmann M, Thiel K, Schmetz J, Wirsing von Koenig CH. Performance of commercial enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies to Bordetella pertussis. *J Clin Microbiol* 2010;48:4459-63.
32. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004404.
33. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, Smith B; Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics* 2004;114:e96-101.
34. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:201-11.

요약

목적: 백일해는 백신접종으로 예방이 가능한 질환이지만 세계적으로 증가하고 있고, 국내에서도 환자가 증가하고 있는 추세이다. 저자들은 최근 창원 지역에서 발생한 백일해 환자의 역학적인 특징과 임상 양상을 알아보려고 이 연구를 실시하였다.

방법: 2015년 7월부터 2016년 3월까지 호흡기 증상을 주소로 창원파티마병원 소아청소년과에 내원하는 환자 중 1주 이상의 기침을 하면서 발작적인 기침, 기침 후 구토, 흡기 시 ‘흡’ 소리(whooping), 야간 기침이 동반된 환자들을 대상으로 호흡기 검체를 채취하여 백일해에 대한 배양, 중합연쇄반응검사를 실시하였고, 혈액의 항백일해 독소 항체검사(anti-pertussis toxin of ELISA kit, IBL International GmbH)를 실시하였다. 기저에 질환이 있거나 최근 1년 안에 DTaP 혹은 Tdap 백신 접종을 한 경우에는 제외하였다.

결과: 연구 기간 동안 대상 환자 50명 중 진단된 환자는 37명이었다. 이 중 중합연쇄반응검사서 양성인 환자는 2명이었고 혈청검사서 양성인 환자는 37명이었다. 환자의 연령은 생후 1개월부터 15세였다. 항생제 사용 후 모든 환자가 합병증 없이 회복되었다.

결론: 2015년 7월부터 2016년 3월까지 창원 지역에 백일해의 유행이 있었으며, 이 연구 결과는 향후 국내에서 발생하는 백일해 역학 연구에 도움이 될 것으로 판단한다.